

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930.

THÈSE

N°.....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre CAILLAUD

Né le 27 Mai 1893, à NAILLAT (Creuse).

L'ÉOSINATE DE CÉSIIUM

SON ACTION ANTICHOC
EN ARSÉNOTHÉRAPIE

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

MODERNE IMPRIMERIE

37, RUE GANDON

PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930.

THÈSE

N°.....

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre CAILLAUD

Né le 27 Mai 1893, à NAILLAT (Creuse).

L'ÉOSINATE DE CÉSIIUM

SON ACTION ANTICHOC

EN ARSÉNOTHÉRAPIE

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

MODERNE IMPRIMERIE

37, RUE GANDON

PARIS



Le doyen : M. ROGER

I. PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale.	LENORMANT.
Anatomie pathologique.	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique.	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	MARCEL LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.	LÉON BERNARD.
Professeur sans chaire.	MAUCLAIRE.

II. AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE	Neurologie et Psychiâtrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (HENRI)	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BROCC	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ	Pathologie médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgicale.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALIER	Pathologie médicale.
DE GAUDARD D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.
DONZELOT	Pathologie médicale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GARNIER	Pathologie expérimentale.
GASTINEL	Bactériologie.
GATELLIER	Pathologie chirurgicale.
GIROUD	Histologie.
HARVIER	Pathologie médicale.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (HENRI)	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngologie.
LEROUX	Anatomie pathologique.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY-VALENSI	Neuro-psychiâtrie.
LIAN	Pathologie médicale.
MERCIER (FERNAND)	Pharmacologie.
MILLOT	Histologie.
MONDOR	Pathologie chirurgicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
MOURE	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
OBERLING	Anatomie pathologique.
OLIVIER	Anatomie.
PIÉDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU	Pathologie chirurgicale.
RICHET	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur)	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VELTER	Ophthalmologie.
VERNE	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
BUSQUET.	Pharmacologie.
GUÉNIOT.	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
REITTERER	Histologie.
ZIMMERN.	Physique.

IV. AGRÉGÉS

CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.	
ABRAMI.	Clinique médicale.
AUVRAY.	Clinique chirurgicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DEBRE	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
FIESSINGER.	Clinique médicale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.
LERI.	Clinique médicale.
LÉVY-SOLAL.	Clinique obstétricale.
MATHIEU.	Clinique chirurgicale.
METZGER	Clinique obstétricale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. CHARGÉS DE COURS

MM.	
MAUCLAIRE, professeur sans chaire . .	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON BEAU-FRÈRE - A MA SŒUR

A MON NEVEU - A MA NIÈCE

A Monsieur le Docteur BARCAT

A Madame BARCAT

A Monsieur le Professeur GOUGEROT

Médecin des Hôpitaux

*qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse
nos vifs remerciements.*

A Messieurs Léon et Charles COMAR

A Messieurs Raymond et Yves COMAR

Hommage respectueux et reconnaissant.

A Monsieur Georges REBIÈRE

Docteur ès-Sciences
Pharmacien de Première Classe

*Assurance de notre profond dévouement.
En reconnaissance des précieux conseils
qu'il n'a jamais cessé de nous prodiguer.*

A Monsieur le Docteur STODEL

Maître de Conférence à la Sorbonne

*Témoignage de gratitude
pour les encouragements qu'il nous a
toujours donnés au cours de nos études.*

INTRODUCTION

Les arsénobenzènes sont des médicaments antisyphilitiques très actifs. Leur pouvoir spirillicide est considérable et un grand progrès a été réalisé dans le traitement de la syphilis depuis leur apparition en thérapeutique. Et cependant, à l'heure actuelle, ils ne rallient point encore tous les suffrages — car il faut bien dire que leur emploi n'est pas exempt de tout danger. Les médecins connaissent bien l'appréhension de ces accidents soudains, parfois fort graves et totalement imprévisibles, provoqués par l'injection intra-veineuse de certains médicaments arsenicaux. L'impression d'angoisse, la nausée, la chute de température, l'abaissement de la tension artérielle, et la syncope quelquefois mortelle apparaissent chez les sujets intolérants, l'injection à peine achevée. Sans doute ces accidents sont rares par rapport à la grande quantité d'injections pratiquées, mais le péril existe et on ne saurait le négliger. Des manifestations plus bénignes se traduisant par des maux de tête, des douleurs de reins (parfois hématurie), de l'oppression, des érythèmes, etc., sont en revanche bien plus fréquentes. Elles sont fort redoutées des malades et, dans bien des cas, obligent le médecin à interrompre le traitement.

L'éosinate de césium que nous étudions dans ce travail s'oppose précisément à ces effets de choc. Injecté dans la circulation en même temps que le produit choquant, il supprime ou atténue beaucoup les accidents. Cette remarquable propriété a été mise en évidence sur l'animal par PIERRE GIRARD et EDOUARD PEYRE (*C. R. S. B.*, 12 juin 1926 et *C.-R. Ac. des Sc.*, 5 juillet 1926), et le Professeur GOUGEROT a été le premier à l'appliquer sur les malades.

Mais si l'on veut obtenir des résultats constants, il est indispensable d'employer un éosinate chimiquement pur. Pour cela il faut apporter, en particulier, de grands soins

à la préparation de l'acide éosinique qui doit contenir les quatre atomes de brome qu'indique sa formule, condition qui très souvent n'est pas réalisée par l'acide éosinique (et les éosinates) du commerce. Le dosage du brome est donc indispensable. Aussi nous a-t-il paru intéressant de développer assez longuement la partie chimique de ce travail : car, il faut savoir, comme le dit le Prof. GOUGEROT, « qu'employer un produit imparfait, c'est courir à un échec et à un danger. »

Les publications de CHAILLEY-BERT, GIRARD, PEYRE, BERTILLON nous ont été de très grande utilité. Nous avons vérifié plusieurs de leurs expériences sur l'animal.

La partie clinique se résume dans l'exposé d'un certain nombre d'observations.

Nos travaux chimiques ont été exécutés aux Laboratoires CLIN. Aussi tenons-nous à remercier immédiatement MM. COMAR de l'aide qu'ils nous ont apportée.

Le Directeur technique des Laboratoires CLIN, M. G. REBIÈRE, Docteur ès Sciences, Pharmacien de 1^{re} Classe, a grandement facilité notre tâche et ses conseils nous ont été très précieux, particulièrement en ce qui concerne l'extraction et le dosage du césium.

Que le D^r VINCENT, avec qui nous avons exécuté les dosages de brome dans l'éosinate de césium par la méthode de Pringsheim, nous laisse lui dire combien sa collaboration fut pour nous instructive et agréable.

Le D^r EDOUARD PEYRE, chef de Laboratoire à la Faculté, a été pour nous un conseiller d'une inlassable bienveillance. Nous l'assurons ici de toute notre reconnaissance.

ÉTUDE CHIMIQUE DE L'ÉOSINATE DE CÉSIIUM

1° CONSTITUTION DE L'ÉOSINATE DE CÉSIIUM

L'éosinate de césium résulte de la combinaison du césium et de l'acide éosinique dans la proportion d'une molécule d'acide éosinique pour deux atomes de césium.

L'acide éosinique, ou tétrabromo-fluorescéine, est une matière colorante de structure complexe et de poids moléculaire élevé; le césium est un métal du groupe des alcalins qui ne figurait pas avant les travaux de GIRARD, PEYRE et DELAPLACE dans la thérapeutique.

Les deux constituants de l'éosinate de césium jouent un rôle dans le mécanisme de protection contre le choc que nous étudierons dans ce travail. Nous pensons qu'il est intéressant de les étudier l'un et l'autre au point de vue chimique et physico-chimique.

ACIDE ÉOSINIQUE.

L'acide éosinique se rattache à une série de composés organiques que l'on appelle « phtaléines ». Les phtaléines sont des matières colorantes résultant de la condensation de l'anhydride phtalique avec les phénols. Voici le mécanisme de leur formation :

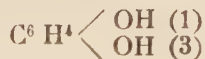
Considérons, d'une part, l'acide ortho-phtalique



Celui-ci, par perte d'une molécule d'eau, donne l'anhydride phtalique de formule :

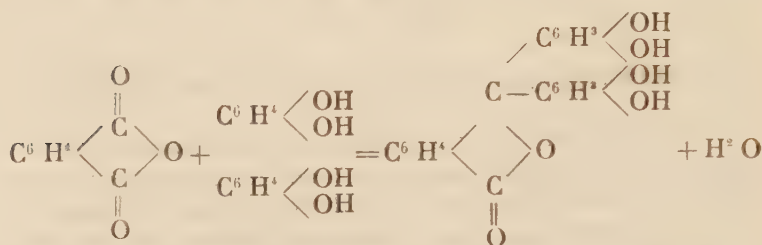


Considérons, d'autre part, la résorcine, corps contenant deux fonctions phénol, caractérisé par la présence de 2 OH en position 1-3.



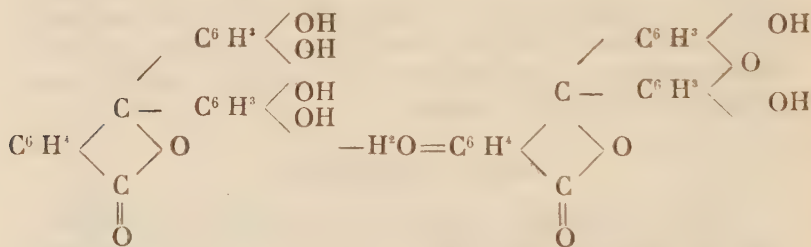
Si, pendant 12 heures, à 195-200°, on chauffe le mélange d'une partie d'anhydride et d'une partie et demie de résorcine, on obtient, après refroidissement, lavage à l'eau bouillante et reprise par l'alcool bouillant, la phtaléine de la résorcine.

La réaction est la suivante :



Phtaléine de la résorcine

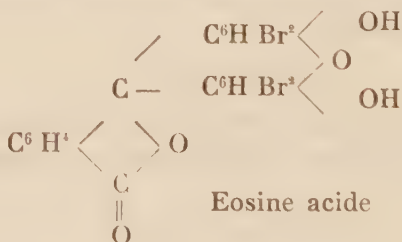
La phtaléine de la résorcine, chauffée à 100°, se transforme par perte d'une molécule d'eau en un anhydride plus stable que le produit hydraté, qui est la fluorescéine



Fluorescéine

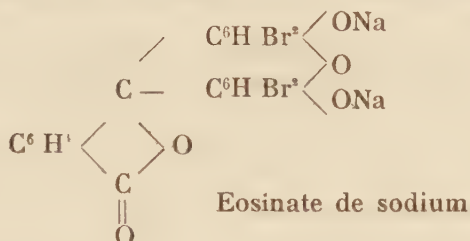
La déshydratation s'est effectuée entre les deux oxhydriles phénoliques en position ortho, relativement au point d'attache des deux molécules de résorcine.

La fluorescéine traitée par 4 molécules de brome en solution alcoolique, donne un dérivé tétrabromé de formule :



Eosine acide

Ce produit est l'éosine acide — ou fluorescéine tétra-bromée. Les sels de potassium, de sodium ou d'ammonium du dérivé ci-dessus sont désignés sous le nom « d'éosines ».



PRÉPARATION DE L'ÉOSINE ACIDE.

Les éosines du commerce sont, comme nous venons de le voir, les sels de potassium, de sodium ou d'ammonium de l'acide éosinique. Il s'agit donc, pour obtenir l'acide éosinique, de décomposer ces sels.

Nous avons opéré de la façon suivante :

Nous avons traité par une solution titrée d'acide chlorhydrique une solution d'éosinate de soude. L'acide éosinique insoluble, ou très peu soluble dans l'eau, est précipité. Il est lavé à l'eau distillée et séché à l'étuve aux environs de 40°.

Il est nécessaire d'effectuer le dosage du brome dans le produit obtenu. Nous verrons plus loin la façon d'opérer.

CÉSIIUM.

Cs = 132,8.

Métal alcalin voisin du rubidium, du lithium, potassium, sodium — le plus rare des 5. — Le césium a été le premier métal découvert par analyse spectrale.

Il a été trouvé par BUNSEN et KIRCHOFF dans le résidu alcalin des eaux mères de l'eau minérale de Durkheim. Il existe dans beaucoup d'autres eaux minérales. L'eau de Bourbonne-les-Bains contient 0,032 de chlorure de césium par litre. Il a été trouvé de même dans les eaux de Kreuznach, Vichy, Hall, Ems, etc...

Minerais renfermant du césium. — Les principaux sont :

Le *pollux* de l'île d'Elbe, qui est un silicate d'aluminium et de césium. Il est très rare. Il titre environ 25 0/0 de césium.

La *lepidolithe* d'Amérique (Etats du Maine) qui contient 0,30 0/0 de césium et 0,24 0/0 de rubidium.

La *tryphilline* qui est un phosphate manganèse — fer et nickel.

La *carnalite* de Stassfurth — le *mica* de Zinnenwald — les *melaphyres* — la *pétalite* (KIRCHOFF, BUNSEN, GRANDEAU, BLACK, O. ERDMANN, O. ALLEN, H. LAPEYRE).

Malgré le nombre assez considérable de minéraux contenant du césium, ce métal, comme nous l'avons dit, est rare, parce que le minéral est ou bien peu abondant lui-même, ou bien peu riche en césium.

EXTRACTION DU CÉSIUM DANS LES MINÉRAUX RENFERMANT EN MÊME TEMPS DU RUBIDIUM.

L'extraction a lieu concurremment avec celle du rubidium. Par les méthodes analytiques ordinaires on se débarrasse de tous les éléments terreux et c'est sur le résidu des métaux alcalins qu'on opère à la fois la séparation du rubidium et du césium. Cette séparation se fait à l'aide du chlorure de platine, les chloroplatinates de césium et de rubidium étant insolubles. Les chloroplatinates de césium et de rubidium sont ensuite séparés l'un de l'autre, soit par leur différence de solubilité, soit en les transformant en d'autres sels : carbonates — le carbonate de césium est soluble dans l'alcool, le carbonate de rubidium ne l'est pas — ou bien tartrates (ALLEN), ou encore aluns (REDTENBACHER), etc... .

Nous avons pratiqué nous-mêmes l'extraction du césium de la pollucite.

Nous avons employé une méthode donnée par COPEAUX.

La pollucite est pulvérisée, puis traitée dans un ballon à long col par de l'acide chlorhydrique concentré, à chaud. Le minéral est attaqué au bout de quelques heures, sans changement sensible d'aspect. Il reste au fond du ballon un résidu de silice. La liqueur qui contient à peu près tout le césium avec moins de 1 0/0 de silice est décantée, puis évaporée à sec. Le résidu des chlorures d'aluminium et de césium est repris par l'eau légèrement acide et à la liqueur filtrée on ajoute une solution concentrée d'alun d'ammonium. L'alun de césium $(\text{SO}_4)_3\text{Al}^2\text{SO}_4\text{Cs}^2 + 24\text{H}_2\text{O}$ qui est peu soluble cristallise par refroidissement. Cet alun est

traité par de l'eau ammoniacale qui précipite l'alumine. Le liquide restant contient du sulfate de césium et du sulfate d'ammoniaque. Celui-ci est évaporé à sec et le résidu est calciné pour chasser les sels ammoniacaux. Il reste du sulfate de césium qui est recristallisé et qu'il est facile de transformer en d'autres sels par les moyens chimiques ordinaires.

2° PRÉPARATION DE L'ÉOSINATE DE CÉSIMUM

DELAPLACE (*C.-R. Ac. des Sc.*, t. 183, 1926, p. 69) a indiqué un mode de préparation de l'éosinate de césium. Il consiste à faire réagir l'éosine acide sur l'hydroxyde de césium obtenu à partir du métal.

L'éosine acide est obtenue par un procédé analogue à celui que nous donnons précédemment.

Césium métallique. — Il est obtenu par la méthode de HACKSPILL qui consiste à faire réagir deux parties de chlorure de césium sur une partie de calcium en rognures. Le mélange est enfermé dans une gaine d'acier introduite dans un tube en pyrex. Le tout est chauffé dans le vide au chalumeau oxhydrique. Le césium distille et on le recueille dans une ampoule que l'on scelle.

L'équation de la réaction est la suivante :



Hydroxyde de césium. — Il suffit d'attaquer par l'eau le césium métallique. Il est nécessaire de prendre quelques précautions si on veut éviter des explosions. DELAPLACE opère de la façon suivante : l'ampoule scellée contenant le césium métallique est ouverte (le césium ne s'enflamme pas spontanément à l'air sec à la température ordinaire), puis jetée dans un mortier contenant une quantité d'eau telle que l'ampoule ne soit pas submergée. L'attaque se fait rapidement et sans danger.

Eosinate de césium. — L'ampoule scellée dans laquelle le césium a été distillé a été tarée. Elle est pesée avec son contenu. Par différence on a le poids du césium. Il est facile dès lors de calculer la quantité d'éosine acide à employer pour entrer en réaction avec l'hydroxyde de césium. Il suffit ensuite de mélanger la quantité calculée d'éosine acide avec l'hydroxyde de césium en solution pour obtenir une solution d'éosinate de césium. S'il y a excès

d'éosine acide, cete dernière, peu soluble, est séparée par filtration. Après évaporation au bain-marie, on obtient l'éosinate de césium cristallisé.

Récupération du césium. — Le césium contenu dans le tube d'acier et dans la gaine de pyrex doit être récupéré. Ces tubes contiennent, en effet, un mélange de césium, — de chlorure de césium, — de chlorure de calcium et de calcium. On traite par l'eau ce mélange. On acidifie par l'acide chlorhydrique, on obtient alors du chlorure de césium et du chlorure de calcium. Il est facile d'extraire le césium par les méthodes ordinaires.

Nous avons préparé de l'éosinate de césium d'une façon un peu différente. Nous avons le choix entre deux méthodes.

Première méthode :

a) *Préparation de l'hydroxyde de césium.* — Nous avons préparé l'hydroxyde de césium en traitant le sulfate de césium par la baryte. Dans la réaction de ces deux corps l'un sur l'autre, il se forme du sulfate de baryum insoluble et de l'hydroxyde de césium qui reste en solution, suivant l'équation :



Il faut éviter d'employer un excès de baryte, les composés du baryum étant très toxiques. On doit donc opérer avec des réactifs purs, titrés et exactement mesurés et pesés.

b) *Préparation de l'éosinate de césium.* — Il suffit de mélanger, comme dans la méthode précédente, une quantité déterminée d'hydroxyde de césium avec la quantité théorique d'éosine acide lui correspondant pour obtenir une solution d'éosinate de césium. La solution est évaporée au bain-marie à 40-50° après filtration.

Ce mode de préparation de l'hydroxyde de césium n'expose pas, comme le mode indiqué à partir du césium métallique, à des explosions qui peuvent être graves, le césium métallique réagissant violemment dès qu'il est au contact de l'eau; mais il a l'inconvénient de faire intervenir du baryum dans la réaction. C'est pourquoi nous avons préféré la méthode suivante.

Deuxième méthode :

L'acide éosinique est préparé comme nous l'avons déjà indiqué.

L'acide éosinique déplace l'acide carbonique de ses combinaisons. Nous avons donc calculé les quantités d'éosine acide et de carbonate de césium qui doivent théoriquement entrer en réaction. Le carbonate de césium est dissous dans l'eau distillée et mis au bain-marie. On ajoute peu à peu l'acide éosinique. La réaction est longue (plusieurs heures). A la fin de l'opération, on ajoute un léger excès d'acide éosinique. On est certain ainsi d'avoir saturé tout le carbonate de césium. Il suffit alors de laisser refroidir, de filtrer, et d'évaporer le mélange au bain-marie. L'éosinate de césium cristallise. Il est séché à basse température.

Les propriétés biologiques de l'éosinate de césium sont fonction du nombre d'atomes de brome que contient la molécule et sont les plus manifestes avec le produit tétrabromé. Il est très important d'obtenir dans les préparations que nous venons de décrire un produit pur, c'est-à-dire dérivé d'acide éosinique exactement tétrabromé et contenant une quantité de césium conforme à la théorie. C'est pourquoi il est indispensable, avant toute mise en expérience, de doser le brome et le césium de l'éosinate de césium.

Dosage du brome. — DELAPLACE calcine dans un tube de quartz rempli de chaux vive l'éosine ou l'éosinate de césium. Il fait ensuite un dosage volumétrique par la méthode CHARPENTIER-VOHLARD au sulfo-cyanate.

Théoriquement, l'acide éosinique doit titrer 49,3 0/0 de brome et l'éosinate de césium 35 0/0 de brome. En opérant sur des produits desséchés dans le vide en présence d'anhydride phosphorique, DELAPLACE a trouvé les chiffres suivants :

	Teneur en brome calculé	pour 100 trouvé
Eosine acide.....	49,3	48,5
Eosinate de césium.....	35	33,8

Nous avons opéré différemment pour le dosage du brome. Nous avons employé la méthode de PRINGSHEIM qui nous a paru d'une exécution plus rapide et plus facile. Le principe de la méthode est le suivant :

0 gr. 20 de substance sont mélangés dans un creuset

de fer avec 16 fois leur poids de bioxyde de sodium, soit 3 gr. 20, que l'on pèse dans un flacon bouchant à l'émeri. Le creuset est placé dans une capsule contenant 25 à 30 centimètres cubes d'eau distillée pour le refroidissement. Après avoir versé sur le mélange 2 à 3 gouttes d'alcool à 95° pur, on le fait déflagrer en le touchant avec une tige de fer portée au rouge. On laisse refroidir et on renverse creuset, couvercle et tige dans la capsule. On place sur le feu pour dissoudre et faire dégager l'oxygène. On lave ensuite le creuset, le couvercle et la tige à l'eau distillée; le volume final de liquide contenu dans la capsule doit être de 150 à 200 centimètres cubes.

On ajoute alors 3 c.c. de solution de bisulfite de soude exempt de chlore et on verse de l'acide azotique pur jusqu'à virage au bleu du papier rouge Congo. On fait bouillir pour chasser le gaz sulfureux qui se dégage et on laisse refroidir. Il suffit alors de verser un excès de solution de nitrate d'argent N/10 (17 gr. par litre), 10 centimètres cubes dans le cas qui nous occupe, d'ajouter 2 à 3 centimètres cubes de solution d'alun de fer et d'ammoniaque à 10 0/0 et de doser l'excès de nitrate d'argent au moyen d'une solution titrée de sulfo-cyanate d'ammoniaque. Il est nécessaire de vérifier sur la solution de nitrate d'argent le titre de la solution sulfocyanate en faisant un dosage à blanc en présence d'alun de fer et d'ammoniaque :

soit N le nombre de cent. cubes d'azotate d'argent,
 n — — de sulfocyanate employé,
 H le poids atomique de l'halogène,
 P le poids de la prise d'essai;

le poids d'halogène contenu dans P de substance est de :

$$\frac{N - n \times H}{1.000 \times 10}$$

et le pourcentage est de :

$$\frac{N - n H}{100 P}$$

Nous avons effectué une série de dosages, soit de l'éosine

acide, soit de l'éosinate de césium en nous servant de ce procédé.

	Teneur en brome pour 100	
	calculé	trouvé
Eosine acide.....	49,3	47,9
—		48,2
—		48,4 desséchée.
Eosinate de césium..	35	31,8
— ..		32
— ..		33,6 desséché.

L'éosinate de césium étant séché à très basse température et à l'air retient de l'eau, ce qui explique les différences constatées à l'analyse.

Dosage du césium. — Nous avons effectué le dosage du césium dans l'éosinate de la façon suivante :

Une prise d'essai d'un poids déterminé est dissoute dans l'eau distillée, puis traitée par l'acide chlorhydrique. L'acide éosinique qui est insoluble précipite et le césium passe à l'état de chlorure. On jette le tout sur un filtre et on lave le précipité d'acide éosinique plusieurs fois à l'eau distillée, de façon à ce qu'il ne retienne aucune trace de chlorure de césium.

On évapore au bain-marie la solution de chlorure de césium et, après refroidissement, on ajoute un excès d'acide chloroplatinique. Le chloroplatinate de césium étant pratiquement insoluble précipite. La précipitation est plus rapide après addition d'alcool. Il suffit alors de séparer ce précipité, de le sécher et de le peser.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

Teneur en césium pour 100	
calculé	trouvé
29,1	26,4
	27,5
	28,2 desséché.

3° PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

DE L'ÉOSINATE DE CÉSIIUM

L'éosinate de césium est un corps rouge brique, très soluble dans l'eau. Les acides forts le décomposent en précipitant l'éosine acide qui est sensiblement insoluble.

Dissociation. — Il ne subit pas dans l'eau de dissociation appréciable. Sa conductivité électrique est 700 fois plus faible que celle d'une solution de chlorure de potassium de même concentration (DELAPLACE, MARINESCO, *C.-R.*, 183, déc. 1926, p. 1107).

pH. — En utilisant des électrodes à H et à quinhydrone (DELAPLACE, MARINESCO), le pH a été trouvé compris entre 5,5 et 6,2 avec des solutions d'éosinate de césium dans l'eau de Kohlrausch, ce qui correspond sensiblement à la neutralité, car, d'après les travaux de KLING et LASSIEUR (*C.-R.*, 181, 1925, p. 1062), le pH de l'eau pure correspond à 5,8.

Poids moléculaire. — La molécule d'éosinate de césium étant très grosse, la tonométrie et la cryoscopie ne peuvent être employées pour déterminer le poids moléculaire. Le grand volume occupé par le corps dissous et le nombre trop petit de molécules introduites ne provoquent pas un abaissement suffisamment grand pour être évalué. Il est nécessaire d'avoir recours à des méthodes indirectes. Une des méthodes correctes pour déterminer le poids moléculaire est celle qu'on déduit des mesures de diffusion et de viscosité. On utilise la relation suivante :

$$1^{\circ) \quad V_E = Mv = \frac{4}{3} \pi \rho_E^3 N$$

V_E = volume de la molécule gramme en solution,

ρ_E = rayon effectif de la particule en suspension.

M étant le poids moléculaire à déterminer,

N le nombre d'Avogadro,

v étant le volume qu'occupe 1 gramme de la substance en solution.

Les inconnues se déterminent au moyen des formules établies par EINSTEIN sur la diffusion et la viscosité. Ces formules sont les suivantes :

$$2^{\circ}) \quad D = \frac{RT}{N} \times \frac{1}{6 \pi \rho_E \eta_0}.$$

D = coefficient de diffusion,

T = température absolue,

R = constante des gaz : 83,2/10⁶,

N = nombre d'Avogadro,

η_0 = viscosité du solvant,

ρ_E = rayon effectif de la particule en suspension,

N R T sont les constantes.

$$3^{\circ}) \quad \varphi = \frac{\eta - \eta_0}{2,5 \eta_0}$$

η = viscosité d'une suspension de fines particules,

η_0 = viscosité du liquide intergranulaire,

φ = volume vrai occupé par le corps dissous dans l'unité de volume de suspension.

En définitive, en combinant les expressions 1 et 2, on a :

$$\rho_E^3 = \frac{M v}{4/3 \pi N} \quad \text{et} \quad \rho_E^3 = \left(\frac{R T}{D N 6 \pi \eta_0} \right)^3$$

$$\text{d'où} \quad \frac{M v}{4/3 \pi N} = \left(\frac{R T}{D N 6 \pi \eta_0} \right)^3 \quad \text{et} \quad M = \frac{R T^3 \times 4/3 \pi N}{(D N 6 \pi \eta_0)^3 v}$$

Il reste à déterminer expérimentalement le coefficient de diffusion et les viscosités pour obtenir M le poids moléculaire.

DEPLAÇE et MARINESCO ont trouvé :

$$M = 892. \quad - \quad M \text{ théorique} = 911.$$

Volume en solution de la molécule d'éosinate de césium.

— EINSTEIN a montré que le volume de 1 gramme de sucre

solide occupe 0 cent. cube 610 et que le même gramme en solution occupe un volume plus grand, soit 0 cent. cube 980. Il a expliqué ce phénomène en admettant qu'un certain nombre de molécules d'eau se trouvent rigidement liées à une molécule de sucre. Et il a énoncé la loi suivante : Entre la viscosité η d'une suspension de fines particules solides sphériques et celle du liquide intergranulaire η_0 existe la relation : $\eta = \eta_0 (1 + 2.5 \varphi)$.

φ étant le volume réel occupé par le corps dissous dans l'unité de volume en suspension. On peut évidemment admettre (H. JONES et WASBURN) qu'une substance en solution peut réagir sur le solvant en formant de véritables composés chimiques (solvates, hydrates), mais il a été impossible dans la plupart des cas, d'en déterminer les formules. L'hydratation physique des ions paraît donc mieux expliquer le phénomène. Ce serait une adsorption avec fixation sur la molécule dissoute d'une couche monomoléculaire de solvant (dipoles). Cette adsorption dépend essentiellement de deux facteurs :

1°) Le moment permanent des molécules;

2°) La déformabilité de la molécule adsorbante (LORENTZ) qui exprime en quelque sorte l'élasticité de la molécule au point de vue de l'influence électrique (MARINESCO). La constante de déformabilité est pour le césium de $2,79 \cdot 10^{23}$, tandis que pour le sodium, elle est de $0,21 \cdot 10^{23}$. Par conséquent la théorie prévoit, et l'expérience vérifie, que le nombre de dipoles fixés sur la molécule de césium est beaucoup plus grand que celui des dipoles fixés par la molécule de sodium. L'eau adsorbée forme donc avec le césium une grosse molécule qui, physico-chimiquement, intervient dans le phénomène de protection que nous étudions dans ce travail. C'est pourquoi le césium a été choisi de préférence au sodium dont les propriétés physico-chimiques sont peu modifiées par les dipoles fixés.

Nombre de dipoles fixés. — S'il y a fixation du solvant et si les volumes s'additionnent, il est facile de déterminer le nombre de molécules d'eau fixées par la grosse molécule d'éosinate de césium.

Soit : V_E le volume en solution de la molécule gramme,
 V_s le volume à l'état solide de la molécule gramme,
 ω le volume moléculaire du solvant,
 C le nombre de molécules d'eau fixées.

On peut écrire : $V_E - V_s = C\omega$ ou $C = \frac{V_E - V_s}{\omega}$

V_E est donné par la formule d'EINSTEIN : $\eta = \eta_0 (1 + 2.5 \varphi)$.

Il s'agit de mesurer deux viscosités :

V_s le volume à l'état solide est mesuré par la méthode du flacon;

ω le volume moléculaire du solvant est obtenu en divisant le poids moléculaire par le poids spécifique pris à la température voulue.

DELAPLACE et MARINESCO ont obtenu avec l'eau — l'alcool éthylique — l'alcool propylique les résultats suivants :

V_s (mesuré par la méthode du flacon) = 370.

	<u>T</u>	<u>V_E</u>	<u>$V_E - V_s$</u>	<u>ω</u>	<u>C</u>
Eau.	20	856,9	486,9	18	27
Alcool éthylique..	20	1848	1478	57,7	26
Alcool propylique.	20	2348	1978	94,5	26

La molécule d'éosinate de césium aurait donc dans sa périssphère 27 molécules d'eau. La molécule d'éosinate de césium en a 16 seulement.

Les mêmes auteurs ont trouvé pour le rapport $\frac{C}{S}$ (S surface de la grosse molécule) : $7,5 \cdot 10^{11}$ pour l'éosinate de césium et $4,8 \cdot 10^{11}$ pour l'éosinate de sodium, ce qui démontre que le remplacement du sodium par le césium augmente le pouvoir adsorbant des molécules.

La surface de la grosse molécule est obtenue en partant de la formule déjà donnée : $D = \frac{RT}{N} \times \frac{1}{6\pi\eta_0 r_E}$ qui donne le rayon de la particule. Il suffit de mesurer le coefficient de diffusion D et la viscosité η_0 .

On a : $S = 4\pi r_E^2$.

ÉTUDE BIOLOGIQUE DE L'ÉOSINATE DE CÉSIUM

ÉLIMINATION DE L'ÉOSINATE DE CÉSIUM INTRODUIT PAR VOIE SANGUINE.

CHAILLEY-BERT, PEYRE et BERTILLON, *C. r. Soc. de Biol.*,
17 déc. 1927, t. XCVII, p. 1676.

CHAILLEY-BERT, GIRARD et PEYRE, *C. r. Soc. de Biol.*,
20 juillet 1929, t. CI, p. 1059.

Injecté dans le sang, l'éosinate de césium s'élimine par les émonctoires. Les urines sont teintées en rouge, ainsi que les selles. Certains malades ont signalé que leur sperme était coloré. Chez l'homme les urines sont rouges 3 heures après l'injection intraveineuse, les selles 12 à 18 heures après. La salive et les larmes demeurent incolores.

Expérimentalement chez le chien, 2 heures après l'injection, les urines deviennent fluorescentes, puis rouges dans les heures suivantes. Elles sont encore fluorescentes au bout de 24 heures.

Expérience I. — Si on dérive la bile au dehors par une fistule du cholédoque, 9 minutes après l'injection la bile commence à rougir et reste colorée pendant plus de 24 heures, mais l'urine ne se colore pas. Elle présente seulement au bout de 3 à 4 heures une légère fluorescence.

Expérience II. — Si on injecte à un chien qui a une fistule du cholédoque de l'éosinate de césium mélangé de 1/3 de bile d'un autre chien, l'urine se colore en rouge une heure après.

Expérience III. — Si on examine, après laparatomie, un chien anesthésié, une heure après l'injection, les chylifères rosissent au fur et à mesure que la bile colorée en rouge progresse dans l'intestin grêle. Les urines ne rougissent qu'après le passage de l'éosinate à travers les chylifères. L'éosinate introduit par voie veineuse est donc

rejeté par la bile et absorbé par la muqueuse de l'intestin. Il est alors repris par les chylifères, rejeté dans la circulation et éliminé par l'urine.

CHAILLEY-BERT, GIRARD, PEYRE ont, *in vitro*, mis en évidence cette action de la bile.

Expérience I. — Du sérum de chien est coloré par de l'éosinate de césium (1 gr. éosinate pour 100 gr. de sérum). Il est mis à dialyser à travers des membranes de collodion. Le filtre retient les colloïdes du sérum colorés par l'éosinate adsorbé. Un lavage prolongé à l'eau distillée laisse d'abord passer un liquide coloré, puis incolore. Les colloïdes retenus par le filtre restent colorés.

Expérience II. — Du sérum coloré par l'éosinate de césium dans les mêmes conditions que précédemment est additionné de bile fraîche de chien (11 de sérum coloré pour 1 c.c. de bile). Les colloïdes que le filtre au collodion retient se décolorent complètement au lavage au bout de quelques heures.

Il est intéressant de noter le rôle particulier que joue la bile dans l'élimination de colorants à poids moléculaire élevé. Les colorants à petites molécules sont en grande partie éliminés directement par les reins. Les colorants à grosse molécule, comme celui qui nous occupe, semblent devoir l'être par le foie, et d'autant plus exclusivement que la molécule est plus grosse. C'est ce que démontre l'étude des colorants à poids moléculaire de plus en plus élevé, comme l'ont fait CHAILLEY-BERT, GIRARD et PEYRE (*C.-R. Soc. de Biol.*, 20 juillet 1929, tome CI, p. 1059). Ils ont étudié successivement la fluorescéine, l'éosinate de sodium, l'érythrosinate de sodium, l'érythrosinate de césium, sur le chien portant une fistule du cholédoque permettant à toute la bile de s'écouler au dehors. Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

Fluorescéine, bile fluorescente.....	5 minutes;	urine	19 minutes.
Eosinate de sodium, bile rouge.....	5	—	1 h. 27 minutes, légèrement.
Erythrosinate de sodium, bile rouge.	7	—	44 minutes, très fugitive, rosée, devient normale au bout de 60 minut.
Erythrosinate de césium, bile rouge.	5	—	aucune coloration.

MODIFICATIONS DE L'ÉTAT COLLOÏDAL DU PLASMA SANGUIN PAR L'ÉOSINATE DE CÉSIIUM.

Les grains colloïdaux du sérum adsorbent énergiquement les molécules d'éosinate de césium : à l'ultramicroscope ils apparaissent roses.

Si on filtre le sérum teinté à travers un filtre qui laisse passer les molécules dissoutes du colorant, mais arrête les colloïdes granulaires, la paroi du filtre se revêt d'une couche colloïdale colorée. Si l'on plonge ensuite le filtre dans l'eau et qu'on aspire à la trompe, cette eau filtre rapidement incolore et les colloïdes qui tapissent la paroi du filtre restent intensément colorés (GIRARD et PEYRE).

L'observation en lumière latérale d'une goutte de sérum sanguin normal montre de nombreux îlots formés par l'agglutination de petits grains. Le même sérum observé dans des conditions identiques après injection dans les veines de l'animal d'une solution d'éosinate de césium présente un aspect bien différent. Les grains ne sont plus agglomérés; ils sont petits, rares et disséminés. Il y a dispersion des granules colloïdaux.

Une autre modification physique remarquable est l'accroissement de la viscosité spécifique du sérum. C'est ainsi que, d'après GIRARD et PEYRE, du sérum de cheval additionné d'éosinate de césium à la concentration de N/500 a une viscosité augmentée de 1/15. Un tel accroissement de viscosité a pour effet de ralentir considérablement la sédimentation globulaire du sang d'un animal dans les veines duquel on a injecté de l'éosinate de césium.

Nous avons pu voir nous-mêmes à l'ultramicroscope l'effet de dispersion des granules colloïdaux dans le sang éosiné. De même, nous avons fait un certain nombre de déterminations de viscosité sur du sérum de cheval normal et sur le même sérum additionné d'éosinate de césium. Effectivement nous avons constaté une augmentation de la viscosité après addition du colorant, mais la quantité que nous avons dû ajouter a été supérieure à la quantité indiquée par GIRARD et PEYRE. Il nous a fallu, pour obtenir un accroissement de 1/15, ajouter 1 d'éosinate de césium pour 400 de sérum. Il est juste de dire que nous avons employé pour ces mesures un viscomètre de Hess dont la précision n'est évidemment pas comparable à celle des appareils utilisés en physico-chimie.

GIRARD et PEYRE ont donné l'explication de ces deux phénomènes par la propriété qu'ont les grosses molécules d'éosinate de césium, dont le métal est fortement électro-positif, de fixer un nombre considérable de molécules d'eau, ou mieux de dipoles. « Nous sommes conduits, disent ces deux auteurs, à nous représenter dans le milieu colloïdal qu'est le plasma, adsorbées tout au moins par de nombreux grains — et nous avons plusieurs preuves directes d'une telle adsorption — de grosses molécules colorées retenant dans leur péricône un grand nombre de molécules d'eau. Ainsi s'explique, par l'enrobage et l'isolement des grains, l'effet de dispersion en lumière latérale. »

Cet enrobage des grains et cet ensemble de grosses molécules colorées fixant autour d'elles des molécules d'eau rend compte de même pour une grande part de l'augmentation de viscosité du plasma. (Application de la formule d'EINSTEIN.)

ACTION ANTICHOC DE L'ÉOSINATE DE CÉSIUM.

Ces molécules colorantes avec leur enveloppe de molécules d'eau en isolant les grains colloïdaux les uns des autres les protègent contre les risques d'aggrégation. Le système colloïdal plasmatique se trouve ainsi stabilisé. L'injection intraveineuse d'éosinate de césium, en modifiant l'état colloïdal du plasma sanguin, supprime, disent GIRARD et PEYRE, le choc direct produit par l'injection d'arsénobenzol chez l'animal. Les expériences suivantes que nous leur empruntons sont très démonstratives à cet égard.

Des lapins de 2 kgr. reçoivent dans la veine marginale de l'oreille un nombre de centimètres cubes d'une solution d'arsénobenzol correspondant à 0,11 par kgr. L'injection à peine achevée, l'animal crie, réagit par de violentes contractions tétaniques et meurt en quelques secondes.

Des lapins de même poids, préparés par une injection intraveineuse de 4 c.c. 5 d'une solution N/20 d'éosinate de césium reçoivent également quelques minutes plus tard, dans la veine de l'oreille, la même dose mortelle ou une dose plus forte d'arsénobenzol. Aucun phénomène apparent : en particulier le sang se coagule normalement.

Sur le cobaye, l'injection intracardiaque de 0,20 de tartrobismuthate de soude provoque instantanément un choc sévère : prurit, violentes contractions tétaniques, chute sur

le flanc, suivie de mort en quelques secondes. L'injection préalable dans la circulation de 1 c.c. d'une solution N/20 d'éosinate de césium neutralise l'effet de choc que provoque la même dose de tartrobismuthate également injectée dans le cœur. Le nombre de doses mortelles contre lesquelles l'animal est protégé dépend de la quantité d'éosinate injectée dans sa circulation et croît avec cette quantité.

Nous avons fait sur le lapin une série d'expériences analogues à celles décrites par GIRARD et PEYRE. Nous avons employé un arsénobenzol classé comme choquant et l'injection a toujours été faite rapidement. La solution d'éosinate de césium était dosée à 10 0/0 (1). La solution de 606 était préparée de la façon suivante : (0,50 de 606 — Dissolution dans 10 c.c. d'eau distillée — Précipitation et redissolution par NaOH N/5 — Volume complété à 50 c.c.)

6 Mars 1930. — *Lapin n° 096. Poids : 2.025 gr.*

A 16 h. 45, nous lui injectons dans la veine marginale de l'oreille 1 c.c. de solution d'éosinate de césium à 10 0/0.

A 16 h. 55, injection dans l'autre veine de 20 c.c. de la solution d'arsénobenzol, soit 0 gr. 20 ou 0 gr. 10 environ par kilo. Le temps d'injection est de 1 minute 30. Vers la fin, l'animal se débat. L'opération terminée, il n'a aucun autre symptôme apparent de choc.

6 Mars 1930. — *Lapin n° 095. Poids : 2.200 gr. Témoin.*

A 16 h. 45, il reçoit dans la veine de l'oreille 20 c.c. de la solution de 606 préparée comme nous venons de le dire. Nous injectons 1 c.c. toutes les six secondes. A 10 c.c. respiration très rapide. A 15 c.c. l'animal s'agite violemment, nous arrêtons. Il tombe sur le flanc et meurt.

Lapin n° 113. Poids : 1.860 gr.

Dans la veine de l'oreille, il reçoit 3 c.c. de solution à 10 0/0 d'éosinate de césium, cinq minutes après injection de 20 c.c. de solution d'arsénobenzol (soit un peu plus de 0,10 par kilo). L'injection dure 1 minute 30. Nous n'observons aucun symptôme apparent de choc. L'animal mange.

Lapin n° 114. Poids : 1.935 gr.

Injection de 20 c.c. de solution d'arsénobenzol, sans éosinate de césium. La vitesse est de 1 c.c. toutes les six secondes. Au 12° c.c., violentes contractions et mort quelques secondes après.

Lapin n° 116. Poids : 2.300 gr.

Dans la veine de l'oreille, 3 c.c. d'éosinate à 10 0/0. 20 c.c.

(1) Nous avons utilisé pour ces expériences la solution d'éosinate de césium à 10 0/0, spécialisée par les Laboratoires CLIN sous le nom de *Nortal*.

de 606 5 minutes après. Injection faite en 1 minute 15. L'animal a la respiration accélérée et présente du nystagmus qui cesse en 10 minutes. Pas d'autres symptômes de choc.

Lapin n° 117. Poids : 2.250 gr.

Sans éosinate de césium : meurt dans la boîte au 18° c.c.

Lapin C 100. Poids : 2.700 gr.

3 c.c. d'éosinate de césium. 5 minutes après 25 c.c. de solution 606. Injection en 1 minute 4. Pas de choc.

Lapin C 101. Poids : 2.540 gr.

Meurt quelques secondes après la fin de l'injection.

A côté de ces résultats très nets qui démontrent bien l'efficacité du produit, nous en avons eu quelques-uns moins significatifs.

Lapin E 122. Poids : 2.235 gr.

Reçoit dans la veine de l'oreille 3 c.c. d'éosinate de césium à 10 0/0, puis 22 c.c. de la solution de 606 préparée dans les mêmes conditions que précédemment. L'injection dure 1 min. 30. A la fin, l'animal a une respiration très accélérée. Il crie. Nous le sortons de la boîte où il est maintenu. Il court en heurtant les objets qu'il rencontre. Il tombe sur le flanc, a de violentes contractions tétaniques et meurt.

Nous n'avons pas injecté de témoin.

Lapin n° 312. Poids : 1.985 gr.

3 c.c. d'éosinate de césium : 20 c.c. de solution de 606, 1 c.c. en six secondes. Meurt au 18° c.c. après de violentes contractions.

Lapin n° 314. Poids : 2.100 gr. Témoin.

20 c.c. de solution de 606 sans éosinate. Meurt au 14° c.c.

Il est bon de dire que si l'injection est faite moins rapidement, en cinq minutes par exemple, les résultats sont meilleurs; mais il arrive souvent dans ce cas que l'animal témoin ne meurt pas. Il en est de même, si au lieu d'injecter 0,10 d'arsénobenzol, on injecte 0,05 par kgr. Il nous paraît inutile d'allonger cette liste d'expériences. Le produit nous paraît d'une efficacité certaine.

DOSE LIMITE D'ÉOSINATE DE CÉSIUM SUPPORTÉE PAR LE LAPIN EN INJECTION INTRAVEINEUSE.

Par une série d'injections à doses croissantes, nous avons pu déterminer la dose maxima de solution d'éosinate de césium à 10 0/0 supportée par le lapin en une seule

injection. 5 centimètres cubes injectés dans la veine marginale de l'oreille ne donnent lieu à aucun accident : les téguments sont colorés, la sclérotique en particulier apparaît d'un rose vif. Une dose plus élevée : 10 c.c. de la solution à 10 0/0, par exemple, chez un lapin de 2 kgr., provoque souvent une mort immédiate. L'animal crie, réagit par des contractions tétaniques et meurt en quelques secondes. Dans d'autres cas, avec la même quantité d'éosinate, le lapin tombe sur le flanc, a une respiration très rapide et en quelques minutes revient à l'état normal. La dose n'a pas été mortelle.

10 c.c. de solution d'éosinate de césium à 10 0/0 nous paraissent la dose limite supportée par un lapin de 2 kgr., ce qui représente 0 gr. 50 d'éosinate de césium par kgr. d'animal.

Pratiquement ce produit est totalement inoffensif chez l'homme, si l'on considère que la quantité nécessaire pour la protection du choc est de 5 à 20 c.c. de la même solution à 10 0/0.

ETUDE CLINIQUE DE L'ÉOSINATE DE CESIUM

Le Prof. GUGEROT, dans son ouvrage « *Le Traitement de la Syphilis en clientèle* » distingue les accidents généraux des arsénobenzènes en cinq groupes.

Le premier groupe (le seul qui nous intéresse dans cette étude) comprend les phénomènes de choc (accidents des premières minutes, crises nitritoïdes, accidents des premières heures).

Le cinquième groupe qui se rapporte aux accidents de sensibilisation et d'anaphylaxie tardive (érythrodermie) n'est pas traité dans ce travail. Nous dirons cependant que la protection par l'éosinate de césium semble être nette.

(GUGEROT, PEYRE, BERTILLON, *Ann. des Mal. vénér.*, n° 2, fasc. 1929.)

Accidents de choc. — Accidents des premières minutes ou des premières heures. — Après une injection intraveineuse d'un arsénobenzène, on peut observer, immédiatement ou dans la même journée, chez un sujet sensible, des accidents d'habitude bénins et passagers se traduisant par différents symptômes : la sensation de barre et de constriction épigastrique — la céphalée frontale ou occipitale avec courbature — un état nauséux avec vomissements et diarrhée — la fièvre vespérale, la température dépassant rarement 38° — de l'érythème, de l'urticaire.

Crise nitritoïde. — Parfois les accidents observés prennent un caractère plus grave. C'est la crise nitritoïde (MILIAN). Elle se présente sous deux formes : congestive et syncopale.

Forme congestive. — Immédiatement ou peu après l'injection, le visage se colore intensément. On note de l'enflure des paupières, des lèvres, de la langue. Le malade a une sensation d'angoisse. La salive est secrétée abon-

damment. Le pouls est rapide, la respiration pénible, et on observe parfois une toux sèche, quinteuse. Ou bien, tout peut rentrer assez rapidement dans l'ordre, ou bien, il peut se produire des nausées, des vomissements, des épistaxis, puis perte de connaissance. Dans les cas graves on voit survenir des crises épileptiformes avec incontinence d'urine, ou bien de l'œdème aigu du poumon et mort rapide.

Forme syncopale. — Le faciès est très altéré. Le pouls est imperceptible et peut même disparaître pendant quelques secondes. D'habitude le malade reprend connaissance assez rapidement et ne ressent plus qu'un malaise général. Dans certains cas, le coma succède à cette crise et, dans les deux heures qui suivent, la mort survient.

Les accidents observés peuvent intéresser plus particulièrement certains organes. Les crises sont alors dites à localisation prédominante. Ce sont :

La *crise intestinale*, avec angoisse, état nauséux, diarrhée et points douloureux au niveau du plexus solaire;

La *crise gastrique*, avec vomissements et douleurs;

La *crise thoracique*, avec dyspnée et œdème aigu du poumon;

La *crise utéro-placentaire* provoquant l'avortement (GOU-GEROT, *Paris Médical*, 1922, page 3937);

La *crise rénale*, avec hématurie;

*Crises radiculaire*s ou *paralytiques*;

Crises articulaires pseudo-rhumatismales.

Tels sont les phénomènes observés, bénins ou graves. Ils sont dûs à un véritable choc (choc colloïdoclasique d'emblée de WIDAL).

Pour expliquer le mécanisme fort complexe de ces accidents, différentes théories ont été proposées.

Nous allons simplement les énumérer :

1°) *Le choc « acide »* dû à la fonction phénol des arsénobenzols (POMARET).

2°) *Hypoalcalinité de l'organisme.* — Ce choc est d'autant plus intense que la diminution de la réserve alcaline est plus grande. D'où le conseil donné d'alcaliniser la solution de 606. Il est recommandé pour la même raison de faire ingérer du bicarbonate de sodium au malade avant l'injection (SICARD).

3°) *Déséquilibre endocrinien et déséquilibre sympathique.* — Hypotension pouvant aller jusqu'à l'insuffisance aiguë des surrénales. Déséquilibre brusque du système vago-sympathique.

4°) *Production de floculats intravasculaires dans les capillaires* (DANYSZ, LUMIÈRE). — « Les précipités floculés (A. LUMIÈRE, Choc anaphylactique et colloïdoclasique, *Prog. Méd.*, p. 961) arrivent soudainement au niveau des capillaires cérébraux, irritent l'endothélium vasculaire. Sous cette influence excitatrice brusque les vaisseaux des centres se dilatent de façon à permettre aux floculats de les franchir et de ne pas faire obstacle au courant circulatoire. La vaso-dilatation qui s'opère ainsi se transmet aussitôt par voie réflexe aux capillaires splanchniques, entraînant l'augmentation de volume total des vaisseaux et occasionnant tout à coup une chute énorme de pression sanguine, le cœur bat pour ainsi dire à vide, l'irrigation bulbaire n'est plus assurée, le cataclysme anaphylactique s'ensuit. »

Nous ne nous étendrons pas davantage sur la crise nitritoïde et son mécanisme. Nous donnerons à la fin de ce travail une bibliographie assez détaillée sur cette question.

ACTION DE L'ÉOSINATE DE CÉSIMUM.

L'action protectrice de l'éosinate de césium contre cette crise nitritoïde est manifeste.

Ainsi le malade N° 4.267 présente des nausées et des vomissements après chaque injection de sulfarsénol à 0,12. Le 16 juillet, on lui fait une injection de 0,12 de sulfarsénol dissous dans 3 c.c. de solution d'éosinate de césium N/20. Immédiatement après, il présente seulement quelques nausées sans vomissements. La dose d'éosinate est portée à 5 c.c. pour les injections suivantes. Aucun malaise.

Le N° 6.346, à la suite d'injection de sulfarsénol, présente des taches prurigineuses; le 10 août, 0,30 + 3 c.c. d'éosinate N/20. Les taches sont plus importantes, la fièvre monte à 39°. Le 13 août, 0,30 + 5 c.c. Aucun phénomène de choc dans les injections suivantes.

Le N° 6.286 atteint de roséole et plaques muqueuses, de syphilides secondaires papuleuses circonscrites du scrotum, avec Bordet-Wassermann positif, total H° H°, reçoit : le 10 juillet, 0,15 de 914; le 13 juillet, 0,30; le 20 juillet, 0,45; le 23, 0,45 (crise nitritoïde avec vomissement); le

30 juillet, 0,45 (même crise nitritoïde). On injecte 0,75 de 914 dissous dans 5 c.c. d'éosinate, pas de crise. On continue donc 0,90 les 13, 20, 27 août et 30 septembre sans aucune crise (GOUGEROT, PEYRE, BERTILLON).

La malade N° 6.473 est atteinte de chancre vulvaire avec adénite et Bordet-Wassermann positif; elle reçoit 0,15 à 0,60 du 14 septembre au 16 novembre. Cette dose de 0,60 faite vers 22 heures détermine dans la nuit des tremblements, frissons, fièvre. On fait, le 19 novembre, 0,60 dissous dans 4 c.c. d'éosinate à 6 0/0, la malade a aussitôt deux nausées, avec vomissements de quelques cent. cubes de salive, et elle n'a pas d'autres malaises immédiats ou tardifs. On refait, le 26 novembre, 0,45 avec 5 cent. cubes d'éosinate; aucun malaise. On refait le 2 décembre 0,60 avec 10 cent. cubes d'éosinate : aucun malaise (GOUGEROT, PEYRE, BERTILLON).

Les échecs sont exceptionnels, trois malades sur 50 éprouvés : N°s 6.100, 3.448, 7.423. Le N° 3.448 eut notamment avec 0,45 et 10 c.c. d'éosinate de césium, une crise nitritoïde intense; l'action protectrice a été insuffisante chez le N° 5.020, mais par insuffisance de dose d'éosinate de césium.

Enfin deux malades (N° 7.328 et 7.986), qui semblaient alors complètement protégés, ont paru ne plus bénéficier à la longue d'une protection parfaite. Par exemple, la malade N° 7.328, à la 7^e et 8^e injections de 0,45 de 914, voit reparaître des petits troubles malgré l'adjonction de 15 c.c. d'éosinate de césium, mais elle en conserve un très grand bénéfice permettant de continuer le traitement, ce qui serait impossible sans éosinate de césium (GOUGEROT, PEYRE, BERTILLON).

OBSERVATIONS

Observation I. — Mme F..., âgée de 70 ans, a été atteinte en 1925 d'un eczéma généralisé sur terrain syphilitique, qui avait été guéri par une série de novarsénobenzol (0,15, 0,30, 0,45, 0,60, 0,45, 0,45). On avait dû interrompre le traitement, car la malade avait été prise de vomissements et de douleurs rénales violentes, immédiatement après la dernière injection.

Six mois après, récidence de l'eczéma. Une injection de 0 gr. 15 de 914 détermine une crise douloureuse rénale instantanée extrêmement vive durant une demi-journée, accompagnée d'hématurie. On juge plus prudent d'abandonner le traitement arsenical, on fait un traitement par le cyanure de mercure qui n'amène aucun résultat.

Quelques mois plus tard, on essaie une nouvelle cure de novarsénobenzol, 0,05 cgr. sont bien tolérés; 0,10 cgr. déterminent des douleurs rénales transitoires, mais cependant assez vives. On juge plus prudent, dans ces conditions, de renoncer définitivement aux arsénobenzènes.

Lorsque, quelques mois plus tard, MM. GIRARD et PEYRE eurent fait leurs recherches de laboratoire, nous essayâmes sur cette malade les effets de protection de l'éosinate de césium. L'injection de 5 c.c. d'éosinate de césium pur fut parfaitement tolérée et deux jours après, nous injectons la même quantité d'éosinate de césium à 6 0/0 additionnée à l'insu de la malade de 0,15 cgr. de 914. L'injection fut parfaitement tolérée.

Huit jours après, 0,30 cgr. de 914 + 5 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0 furent encore parfaitement tolérés.

Huit jours plus tard, nous injectons 0,15 cgr. de 914 sans éosinate de césium. La malade fut prise immédiatement d'une crise douloureuse rénale comme précédemment.

Cette contre-expérience aurait gagné à recevoir la confirmation d'une nouvelle injection avec la protection de l'éosinate de césium, mais la malade, effrayée, se refusa à toute nouvelle injection. (GOUGEROT, PEYRE et BERTILLON.)

Observation II. — Le n° 6970 (Jeanne D...), 55 ans, atteinte de tabès douloureux, Bordet-Wassermann négatif, pesant 42 kg., a déjà eu trois séries de novarsénobenzol. C'est une femme très amaigrie, très émotive et craintive, souffrant de violentes crises douloureuses dans les membres et l'estomac.

28 décembre 1926 : A la suite d'une injection de 0,45 cgr. de novarsénobenzol (4^e d'une série), vomissements glaireux peu abondants immédiatement après l'injection. La malade est très pâle, son pouls à 65.

4 janvier 1927 : Le pouls est à 84; on fait une injection de 0,45 cgr. de novarsénobenzol avec 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0. Le pouls reste à 84. Cinq minutes après le pouls est à 88, la malade a une sensation de malaise sans nausée ni vomissement. Elle peut rentrer chez elle et déclare qu'elle a eu des « sueurs » dans la nuit suivante et des frissons le lendemain.

11 janvier : 0,60 cgr. de novarsénobenzol avec 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0. Aucune réaction immédiate. Sensation de malaise vague cinq minutes après, pouls à 86, pas de modification de la face. On est obligé de suspendre le traitement par manque d'éosinate de césium.

On reprend :

1^{er} février : 0,45 cgr. de novarsénobenzol avec 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, léger malaise, insomnie dans la nuit suivante.

8 février : 0,60 cgr. de novarsénobenzol avec 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction, insomnie la nuit suivante.

15 février : 0,60 cgr. de novarsénobenzol avec 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction immédiate, frisson, transpiration et douleurs dans les jambes la nuit suivante.

22 février : 0,60 cgr. de novarsénobenzol avec 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, transpiration et insomnie dans la nuit suivante, aucune autre réaction.

1^{er} mars : 0,60 cgr. de novarsénobenzol avec 15 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, mêmes symptômes que la dernière fois.

8 mars : 0,60 cgr. de novarsénobenzol avec 15 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction.

15 mars : 0,60 cgr. de novarsénobenzol avec 15 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction.

On arrête le traitement, car la dose totale de 6 gr. 60 est atteinte. (GOUGEROT, PEYRE et BERTILLON.)

Observation III. — Le n° 7169 (Mlle B...), 30 ans, syphilis héréditaire, Bordet-Wassermann positif H°, aortite.

7 février : A la suite d'une injection de 0,18 cgr. de sulfarsénol, frissons, fièvre, douleurs survenant dans la journée du lendemain vers 17 heures et le surlendemain, encore fièvre et courbature.

11 février : 0,15 cgr. de 914 + 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction immédiate, fatigue simple le lendemain.

18 février : 0,30 cgr. de 914 + 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction immédiate, fatigue simple.

25 février : 0,45 cgr. de 914 + 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction.

4 mars : 0,60 cgr. de 914 + 10 c.c. d'éosinate de césium à

6 0/0, aucune réaction immédiate. Le lendemain matin, nausées, sensation de défaillance, rien dans l'après-midi ni dans la soirée. Le surlendemain, sensation de fièvre, de malaise avec état nauséux. Trois jours après, pâleur, fatigue, retour à l'état normal.

15 mars : 0,60 cgr. de 914 + 15 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction.

22 mars : 0,60 cgr. de 914 + 15 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction immédiate ni tardive.

5 avril : 0,75 cgr. de 914 + 15 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction immédiate ni tardive.

22 avril : 0,75 cgr. de 914 + 15 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction immédiate ni tardive.

29 avril : 0,90 cgr. de 914 + 15 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction immédiate ni tardive.

Le Bordet-Wassermann reste toujours positif H^0H^0 , le 6 juin.

Mise au mercure (arquéritol) et au bismuth (quinby), le Bordet-Wassermann devient négatif H^8H^8 le 13 septembre 1927. (GOUGEROT, PEYRE et BERTILLON.)

Observation IV. — Le n° 6912 (Mlle F... Arlette), 13 ans, 39 kgr. 200 : syphilis héréditaire (sœur jumelle du n° 6913), Bordet-Wassermann dissocié H^1H^2 au Desmoulières.

14 décembre : A la suite d'une injection de 0,12 cgr. de sulfarsénol, elle est prise, ainsi que sa sœur, de vomissements intenses avec rougeur de la face, pouls à 120.

4 janvier : 0,15 cgr. de 914 + 8 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction immédiate ni tardive.

11 janvier : 0,30 cgr. de 914 + 5 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction immédiate ni tardive.

25 janvier : 0,15 cgr. de 914 + 7 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction immédiate ni tardive.

1^{er} février : 0,30 cgr. de 914 + 5 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction immédiate ni tardive.

8 février : 0,45 cgr. de 914 + 5 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction.

15 février : 0,60 cgr. de 914 + 7 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, il n'y a aucune réaction immédiate, ni dans la nuit qui suit, mais le lendemain, vomissements le matin après le petit déjeuner, température 39°, on la laisse à la diète; le surlendemain, retour à l'état normal, pas de céphalée, pas d'urticaire.

22 février : 0,60 cgr. de 914 + 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction immédiate ni tardive.

4 mars : 0,60 cgr. de 914 + 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction immédiate ni tardive.

15 mars : 0,60 cgr. de 914 + 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction immédiate ni tardive.

On arrête à la dose totale de 3 gr. 75.

Le Bordet-Wassermann reste dissocié H^8 au B.-W. classique, H^2 au Desmoulières, le 6 mai 1927. (GOUGEROT, PEYRE et BERTILLON.)

Observation V. — Le n° 6913 (Mlle F... Raymonde), 13 ans, 39 kgr. 400, syphilis héréditaire, sœur jumelle du n° 6912; Bordet-Wassermann dissocié H⁺ au B.-M., H⁺ au Desmoulières.

14 décembre 1926 : A la suite d'une injection de 0,12 cgr. de sulfarsénol, elle est prise, ainsi que sa sœur jumelle, de vomissements intenses avec rougeur de la face, pouls à 120.

4 janvier : 0,15 cgr. de 914 + 8 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction immédiate ni tardive.

11 janvier : 0,30 cgr. de 914 + 5 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction immédiate ni tardive.

25 janvier : 0,15 cgr. de 914 + 7 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction immédiate ni tardive.

1^{er} février : 0,30 cgr. de 914 + 5 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction immédiate ni tardive.

8 février : 0,45 cgr. de 914 + 7 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0; comme sa sœur, cette enfant est prise le lendemain matin de douleurs d'estomac, mais sans vomissements, son état nauséeux dure toute la journée, et le surlendemain elle reprend son état normal.

22 février : 0,60 cgr. de 914 + 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction immédiate ni tardive.

4 mars : 0,60 cgr. de 914 + 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction immédiate ni tardive.

15 mars : 0,60 cgr. de 914 + 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction immédiate ni tardive.

On arrête à la dose totale de 3 gr. 75. Le Bordet-Wassermann reste dissocié H⁺H⁺ le 6 mai 1927.

On voit qu'en somme les observations de ces deux sœurs jumelles sont calquées exactement l'une sur l'autre. Il nous a semblé pouvoir admettre que ces faits avaient une valeur expérimentale. (GUGEROT, PEYRE et BERTILLON.)

Observation VI. — M... Reine, 29 ans.

En 1921, chancre syphilitique soigné à Paris puis à Bordeaux, par des piqûres de 914.

Vers 15 décembre 1925 apparaît une lésion vulvaire. Un médecin fait en ville deux injections intraveineuses et deux piqûres de bismuth.

Wassermann, le 15 janvier 1926, H⁺H⁺.

Néuralgies à la suite d'intoxication bismuthique. Stomatite bismuthique légère.

15 novembre 1926 : 0,30, 0,40 Novarsénobenzol, crise nitroïde, vomissement immédiat.

23 novembre 1926 : éosinate de césium à 6 0/0 + 0,30 cgr. de novarsénobenzol, aucun phénomène immédiat.

Vers 5 heures du matin a été réveillée par des nausées sans vomissements. Maux de tête et un point au cœur pendant une heure.

26 novembre 1926 : 2 ampoules d'éosinate de césium + 0,45 de novarsénobenzol : aucun phénomène immédiat.

Observation VII. — Le n° 6473 (Mme F...), 32 ans, est atteinte de chancre et syphilides vulvaires; Wassermann positif H^sH^o.

Traitements antérieurs : cyanure de mercure commencé puis interrompu (diarrhée). Une série de sulfarsénol commencée à 0,06 cgr. arrivant à 0,60 a déclenché des vomissements immédiats suivis de céphalée, tremblements, frissons, toute la nuit. La malade est obligée de rester au lit le lendemain, fièvre et courbature. Le surlendemain, elle est encore malade, mais peut cependant reprendre ses occupations.

Le 19 novembre : 0,60 cgr. de novarsénobenzol dans 4 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0. Immédiatement après l'injection, nausées, deux vomissements glaireux de 4 à 5 c.c. chacun. Quelques tremblements, cinq minutes après tout est rentré dans l'ordre.

La malade repart chez elle et n'a rien les jours suivants.

26 novembre : Injection de 0,45 cgr. de novarsénobenzol avec 5 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0. Aucune réaction.

2 décembre : injection de 0,60 cgr. de novarsénobenzol avec 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0. Aucune réaction.

On est obligé d'interrompre le traitement par manque d'éosinate de césium.

11 février : Bordet-Wassermann : H^sH^o.

On refait à la malade 0,06 cgr. de sulfarsénol, sans éosinate; elle est prise immédiatement après l'injection de vertige avec céphalée.

15 février : 0,45 cgr. de novarsénobenzol dans 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0. Bouffées de chaleur immédiatement après l'injection. Pas de réaction tardive.

22 février : 0,45 cgr. de novarsénobenzol dans 10 c.c. d'éosinate de césium à 10 0/0. Une fois l'injection poussée, la malade nous apprend qu'elle souffre de céphalée grippale depuis une semaine avec état nauséux. Elle a encore une sensation de bouffées de chaleur immédiate sans aucune réaction tardive.

23 mars : La malade est restée un mois sans revenir. On lui fait 0,45 cgr. de novarsénobenzol avec 15 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0. Aucune réaction immédiate ni tardive.

29 mars : 0,60 cgr. de novarsénobenzol avec 15 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0. Aucune réaction immédiate ni tardive.

5 avril : 0,60 cgr. de novarsénobenzol ont été dissous dans 15 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0; par suite d'une fausse route, il n'est injecté que 0,40 cgr., avec par conséquent 10 c.c. d'éosinate de césium. Aucune réaction immédiate ni tardive.

15 avril : 0,60 cgr. de novarsénobenzol avec 15 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0. La malade dit qu'elle a été souffrante le soir et le lendemain de la piqûre (frissons et douleurs vagues). Elle raconte qu'elle avait bu du vin avant de venir faire faire sa piqûre (un verre?).

22 avril : 0,60 cgr. de novarsénobenzol avec 15 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0. Aucune réaction immédiate ni tardive.

5 mai : 0,75 cgr. de novarsénobenzol avec 20 c.c. d'éosinate

de césium à 6 0/0. Tremblements, frissons, vomissements le lendemain, mais coïncidant avec l'apparition des règles.

1^{er} juillet : 0,60 cgr. de novarsénobenzol avec 15 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0. Céphalée, « brûlures dans l'estomac et douleur dans l'épaule droite », anorexie.

15 juillet : 0,45 cgr. de novarsénobenzol avec 15 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0. Mêmes symptômes que l'injection précédente.

29 juillet : On augmente la proportion d'éosinate de césium et l'on injecte 0,45 cgr. de novarsénobenzol avec 15 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0. Aucune réaction immédiate ni tardive.

5 août : 0,60 cgr. de novarsénobenzol avec 20 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0. Aucune réaction immédiate ni tardive.

Le Bordet-Wassermann reste négatif H^+H^+ , 21 octobre 1927. (GUGEROT, PEYRE et BERTILLON.)

Observation VIII. — Le n° 240 (Mme D...), 27 ans, porteuse de plaques muqueuses anales en mars 1922, a déjà subi plusieurs traitements, et a fait deux fausses couches. Elle revient nous voir, le 10 février 1927. Elle a eu ses dernières règles le 4 octobre et elle a les signes d'une grossesse de quatre mois environ. Le Bordet-Wassermann est dissocié H^+H^+ .

15 février : 0,15 cgr. de 914, aucune réaction immédiate. Le lendemain matin, à 7 heures, sensation de fièvre, et le soir, vers 6 heures, douleurs dans le ventre avec sensation de brûlure intérieure jusque vers 9 heures du soir. Il ne semble pas qu'il y ait eu de contraction utérine.

18 février : 0,15 cgr. de 914 + 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction immédiate ni tardive, les phénomènes ci-dessus décrits ne réapparaissent pas.

25 février : 0,30 cgr. de 914 + 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction immédiate ni tardive.

4 mars : 0,45 cgr. de 914 + 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction immédiate ni tardive.

18 mars : 0,45 cgr. de 914 + 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction immédiate ni tardive.

25 mars : 0,60 cgr. de 914 + 15 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction immédiate ni tardive.

1^{er} avril : 0,75 cgr. de 914 + 15 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction immédiate ni tardive.

15 avril : 0,75 cgr. de 914 + 15 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction immédiate ni tardive.

22 avril : 0,90 cgr. de 914 + 15 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction immédiate ni tardive.

29 avril : 0,90 cgr. de 914 + 15 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0; aucune réaction immédiate ni tardive.

Le 6 mai, le Bordet-Wassermann est devenu négatif H^+H^+ .

Accouchement normal. Placenta : 500 grammes. Foie et rate normaux.

Elle est mise au bismuth. (GUGEROT, PEYRE et BERTILLON.)

Observation IX. — J. P., âgé de 45 ans, Brésilien.

Est atteint d'une tumeur osseuse de la cuisse. Après biopsie et étude histopathologique, le diagnostic de tumeur sarcomateuse a été porté. Il est traité sans résultat par la radiothérapie.

Il vient en France pour être opéré. Une nouvelle biopsie et un examen sérologique sont pratiqués. Ils donnent un tout autre résultat. Il s'agit d'une myosite syphilitique. Le malade est mis au traitement par l'arsénobenzol.

1^{re} série : 0,15, 0,30, 0,45 cgr. de novarsénobenzol.

A la suite de la dernière injection, le malade a des frissons, de la fièvre et des nausées sans vomissements.

Le traitement par l'arsénobenzol, indispensable étant donné la gravité du cas, est poursuivi en employant de l'éosinate de césium.

0,45 cgr. de novarsénobenzol + 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0 : aucune réaction; puis 3 injections de 0,60 cgr. de novarsénobenzol + 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0 : aucune réaction.

La tumeur régresse, les signes locaux s'amendent.

Le malade se rend alors en Espagne où il est mis au traitement bismuthique. D'après les nouvelles qu'il a données, il va beaucoup mieux, et il est rentré au Brésil.

DIMINUTION DE L'ACTION PROTECTRICE.

Observation X. — Le n° 7896 (Mlle S...), 22 ans, adénite cervicale. A la suite de deux injections de 0,15 cgr. de 914, elle a eu des céphalées, des nausées, et elle a été obligée de rester, pendant deux jours chaque fois, couchée.

16 août 1927 : 0,15 cgr. de 914 + 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction.

23 août : 0,30 cgr. de 914 + 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction.

6 septembre : 0,45 cgr. de 914 + 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction.

13 septembre : 0,60 cgr. de 914 + 15 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, état nauséeux.

20 septembre : 0,60 cgr. de 914 + 20 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction.

1^{er} octobre : 0,75 cgr. de 914 + 20 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction.

7 octobre : Comme on manque d'éosinate de césium et que cependant il importe de continuer un traitement, on fait 0,30 cgr. de 914 + 5 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction.

14 octobre : 0,45 cgr. de 914 + 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction.

21 octobre : 0,60 cgr. de 914 + 15 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, aucune réaction.

4 novembre : 0,75 cgr. de 914 + 15 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0, nausées, frissons, sueurs, céphalée légère.

Le Wassermann qui était négatif (H^8H^8) le 29 juillet, se trouve réactif (H^8H^8) le 15 novembre. (GOUGEROT, PEYRE et BERTILLON.)

ECHECS.

Observation XI (action insuffisante).

Le n° 5020 (M. R...), 25 ans, chancre syphilitique en 1924, a eu un Bordet-Wassermann = H^8H^8 . Il a déjà reçu deux séries de 914 assez mal tolérées. Il vomit après chaque injection instantanément ou quelques minutes après : il présente d'ailleurs ce point particulier qu'il lui arrive, en dehors de toute période de traitement, de vomir son petit déjeuner en sortant au froid.

Le 26 novembre : 0,90 cgr. de 914, crise nitritoïde avec vomissements.

Le 3 décembre : 0,90 cgr. de 914 avec 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0. Le malade supporte très bien son injection, dit qu'il ne sent plus le « goût de moutarde » dans le nez, il a cependant un vomissement glaireux en sortant au froid. Il a pu rentrer chez lui normalement, il a eu une nausée en descendant du tramway et signale que le « goût de moutarde » est revenu au bout d'environ une heure.

Il est à remarquer que nous considérons à l'heure actuelle cette dose de 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0 comme insuffisante pour protéger contre une dose de 0,90 cgr. de 914; il est à noter que ce malade en était à sa troisième crise nitritoïde en trois semaines; on peut donc estimer qu'il a été en grande partie protégé et qu'il l'eût été entièrement avec une dose suffisante de matière protégeante.

Observation XII. — Le n° 3448, M. G..., 30 ans, syphilis soignée depuis 1915. Extrêmement nerveux et phobique, est atteint de méningo-récidive sous forme de céphalée intense.

Il a reçu autrefois des injections de 914 auxquelles il a été obligé de renoncer parce qu'il les tolérait mal.

1^{er} mars : 0,15 cgr. de 914 + 5 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0. Céphalée le lendemain.

8 mars : 0,30 cgr. de 914 + 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0. Simple fatigue le lendemain.

15 mars : 0,45 cgr. de 914 + 10 c.c. d'éosinate de césium à 6 0/0. Quelques minutes après l'injection, il a une violente crise nitritoïde : vomissements, frissons, claquements de dents, céphalée, douleurs lombaires, coliques, reste la nuit à l'hôpital où sa température monte à 41°. Le lendemain 39°. Au bout de deux jours sort de l'hôpital, mais reste alité jusqu'au 20 mars.

On peut dire que 10 c.c. d'éosinate de césium n'étaient pas suffisants et qu'on l'aurait protégé avec une dose de 20 ou 30 c.c. d'éosinate; mais la crise nitritoïde avait été si intense que nous n'avons pas osé refaire l'expérience. (GOUGEROT, PEYRE et BERTILLON.)

ECHEC PAR PRODUIT IMPARFAIT.

Observation XIII. — Le n° 5539, atteinte de chancre en 1921, a encore en 1926 un Bordet-Wassermann positif H°; elle a, le 26 janvier 1926, une crise nitritoïde intense avec 0,45 cgr. qui fait cesser l'arsenic. Ayant de l'éosinate et la malade présentant de la stomatite bismuthique, on essaie 0,30 cgr. de 914 dans 5 c.c. d'éosinate; le 23 novembre, elle a, à 5 heures du matin, des nausées sans vomissements et de la céphalée pendant une heure. Le malaise est donc nettement atténué sur les accidents de janvier 1926. On fait 0,45 cgr. avec éosinate, le 26 novembre; aucun malaise. Elle reçoit, le 3 décembre 1926, 0,60 cgr. dans 10 c.c. d'un nouvel échantillon d'éosinate : une heure après, trois vomissements; puis, dans la nuit, vers 3 heures, céphalée, dyspnée et fièvre, elle se rendort à 6 heures; c'était un échec. Or l'analyse de cet éosinate a montré à M. Delaplace qu'il était imparfait, manquant d'un atome de brome. (GOUGEROT, PEYRE et BERTILLON.)

CONCLUSIONS

- 1° — L'éosinate de césium protège contre le choc direct provoqué par l'injection intraveineuse d'arséno-benzène (crise nitritoïde), dans la plupart des cas.
- 2° — La protection est proportionnelle à la quantité de produit employé.
- 3° — L'éosinate de césium doit être injecté en même temps que le produit arsenical : dissolution du 914, par exemple dans 5 à 15 c.c. de la solution aqueuse d'éosinate de césium à 10 0/0 (au lieu de dissoudre dans l'eau distillée) et injection intraveineuse immédiate.
- 4° — La dose de début peut être de 5 à 10 c.c. En cas d'insuccès, il faut monter jusqu'à 15 et 20 c.c., l'éosinate étant pratiquement atoxique.
- 5° — En effet, la dose maxima supportée par le lapin en une seule injection intraveineuse est voisine de 10 c.c. de la solution à 10 0/0, ce qui représente 0 gr. 50 d'éosinate de césium par kgr. d'animal.
- 6° — L'éosinate de césium employé doit être chimiquement pur.

Vu, le Doyen :

ROGER.

Vu, le Président de Thèse :

GOUGEROT.

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie : CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

a) Éosinate de Césium :

- CHAILLEY-BERT (P.), PEYRE (E.) et BERTILLON (F.). — Sur l'élimination de l'éosinate de césium introduit par voie sanguine. (*C. r. Soc. de Biologie*, t. XCVII, n° 35, 17 déc. 1927, p. 1676.)
- CHAILLEY-BERT, GIRARD et PEYRE. — (*C. r. Soc. de Biologie*, 20 juillet 1929, t. CI, p. 1059.)
- DELAPLACE (RENÉ). — Préparation de l'éosinate de césium. (*C. r. Acad. des Sciences*, t. CLXXXIII, 5 juillet 1926, p. 69.)
- DELAPLACE et MARINESCO. — Sur quelques propriétés physico-chimiques de l'éosinate de césium. (*C. r. Ac. des Sc.*, t. CLXXXIII, décembre 1926, p. 1107.)
- GIRARD (PIERRE), PEYRE (EDOUARD). — Modifications de l'état colloïdal du plasma par certains colorants fluorescents. (*C. r. Soc. de Biologie*, 12 juin 1926, t. XCV, p. 88.)
- Conséquences physiologiques de la modification de l'état colloïdal du plasma par certains colorants fluorescents. Sensibilisation anaphylactique empêchée. (*C. r. Soc. de Biologie*, 19 juin 1926, t. XCV, p. 181.) (*B. I. P.*, t. XXV, n° 1, 15 janv. 1927, p. 36.)
- Suppression du choc et modification de la sensibilisation anaphylactique par certains colorants fluorescents. Mécanisme colloïdal. (*C. r. Acad. des Sc.* t. CLXXXIII, 5 juillet 1926, p. 84.)
- Dispersion et protection des micelles plasmatiques par certains colorants fluorescents. (13^e Congrès International de Physiologie. Stockholm, 5 août 1926.)
- Conséquences physiologiques de la dispersion et de la protection des micelles plasmatiques par certains colorants fluorescents. Protection vis-à-vis du choc médicamenteux et sérique. Abolition de l'anaphylaxie. (13^e Congrès International de Physiologie. Stockholm, 5 août 1926.)
- GOUGEROT (H.). — Traitement d'attaque de la syphilis; première période des traitements antisypilitiques. (*Bull. gén. de Thérap.*, t. CLXXVII, n° 8, août-oct. 1926, p. 347.)
- GOUGEROT, PEYRE et BERTILLON. — Traitement des accidents précoces de l'arsenic par l'éosinate de césium. (*Bull. Soc. franç. de Derm. et Syph.*, déc. 1926, p. 691. — *Ann. Malad. vén.*, n° 4, avril 1927, p. 296.)
- Traitement de certains urticaires par l'éosinate de césium. (*Soc. de Derm.*, 12 juillet 1928. — *Répert. médic. pratique*, janv. 1929, p. 1257.)
- La médication antichoc par l'éosinate de césium en dermatologie. Traitement des urticaires, eczémas, etc. (*Bull. gén. de Thérap.*, t. CLXXX, n° 3, mars 1929, p. 27-110.)
- La médication antichoc par l'éosinate de césium en arsénothérapie. (*Ann. Mal. vénér.*, n° 2, février 1929.)
- HANKE et KOESSLER (K.). — Response of the excised uterus to potassium, rubidium and cesium ions. (*Journ. of Biolog. Chemic.*, t. XLIII, 1920, p. 579.)
- LEVY-SOLAL, TZANCK (A.) et DALSACE (JEAN). — Recherches sur la désensibilisation anaphylactique (expérimentation d'un nouveau corps proposé). (*C. r. Soc. de Biol.*, 24 juill. 1923, p. 672.)
- MARINESCO. — *Thèse de Sciences*, 1927.. (Presses universit.)

Pharmazeutische Zeitung Berlin Springer, n° 37, 7 mai 1927, p. 563.
SANTIGNY. — Action thérapeutique et pharmacologique de quelques médicaments en gynécologie. (*Progrès méd.*, 6 nov. 1926, p. 1670.)

b) Crise nitritoïde :

Accidents des Arsénobenzènes. *Revue. (Paris Méd., 3 mars 1923, p. 197.)*
Arsénobenzènes. Crise nitritoïde. (Rapport THIROUX, *O. I. H. P.*, octobre 1923.)

AZEMAR et LEPINAY. — *Soc. de Méd. et d'Hyg. du Maroc*, 5 mars 1924.

BABALIAN. — Crise nitritoïde après injection sous-cutanée de deux centigrammes de 914. (*Paris méd.*, 4 mars 1922.)

— Peut-on prévoir la crise nitritoïde ? De quelques types d'intolérance aux arsénobenzènes. (*J. de Méd. de Paris*, 18 oct. 1923.)

BELGODERE. — Un procédé pour éviter les crises nitritoïdes. (*Ann. Mal. vén.*, 1921, p. 316.)

BERTRAND. — Des troubles hépatiques survenant au cours du traitement antisyphilitique par les sels arsenicaux organiques. (*Bruxelles méd.*, 17 janv. 1926.)

BONNET et BOUVIER. — Colite ulcéreuse grave consécutive à un traitement arsénobenzolique. (*J. de Méd. de Lyon*, 20 mai 1925.)

BOUYER. — Accident de choc grave par injection d'arsénobenzène. (*J. de Méd. de Bordeaux*, 10 mai 1923.)

CASABLANCA. — Deux cas de crise nitritoïde par inhalation de poudre de novarsénobenzol. (*Marseille méd.*, 15 janv. 1923.)

CASSOUTE. — Contribution à la connaissance des causes des crises nitritoïdes post-salvarsiques. (*Pédiatrie*, sept. 1926, p. 166.)

CEDERHEUTZ (A.). — Crise nitritoïde après une injection intramusculaire de novarsénobenzol chez une fillette de 14 mois. (*VI^e Congrès dermat. des Pays du Nord*, août 1924. Tirage à part, Helsingfors Sana, 1925.)

CHEINISSE. — Quelques procédés pratiques pour éviter le choc consécutif à l'injection des arsénobenzènes. (*Presse méd.*, 1921, p. 506.)

DONATO (G.). — Paresthésie gustatorio-olfactive (goût d'éther et d'ail) dans le traitement intraveineux par le 914. (*Il Policlinico*, 1925.)

DROUET (G.). — Le traitement de la syphilis par le bismuth. (*J. de Méd. de Paris*, 13 oct. 1923.)

DUPERIE, CADENAULE et PAMPOUILLE. — Crise nitritoïde immédiate, apoplexie séreuse (2^e et 3^e jours) et érythrodermie desquamative (14^e jour) chez un enfant de 9 ans, après une injection sous-cutanée (la 5^e) de sulfarsénol (12 cgr.). (*Soc. de Méd. et Chir. de Bordeaux*, 28 déc. 1923.)

GALLIOT (A.). — De l'intolérance aux arsénobenzènes. (*Progrès méd.*, 16 juin 1923.)

GOUGEROT (H.). — Crises nitritoïdes viscérales par injections intraveineuses de 914.

Forme utéro-placentaire causant l'avortement,

Forme articulaire pseudo-rhumatismale,

Forme radicalalgique et paraplégique,

Forme rénale hématurique. (*Paris Médical*, 13 mai 1922.)

— *Revue de 1923. (La Médecine*, nov. 1923, p. 87.)

— *Revue de Technique médicale* (1^{er} février 1925.)

— *Traitement de la Syphilis en clientèle*, 4^e édit. (Maloine, édit.)

- GOUIN (R.), de Lausanne. — Réactions d'intolérance aux arsénobenzènes. (*Ann. Derm. et Syph.*, févr. 1923.)
- GURBAL. — Crise nitritoïde et accidents anaphylactiques. (*Paris Médical*, 10 déc. 1921.)
- JUSTER. — Le facteur sympathique de la crise nitritoïde, crise vago-tonique. (*Presse méd.*, 12 janv. 1924.)
- JUSTER et BABALIAN. — Du mécanisme physico-pathologique de la crise nitritoïde. (*Rev. de Méd.*, 1923.)
- LAURENTIE (Ch.). — Intoxications et morts par les arsénobenzènes. Leur cause. (*Ann. Derm. et Syph.*, 1921.)
- LEARD. — Trois alertes dues au novarsénobenzol. (*Ann. Mal. vén.*, 1921.)
- LEMIERRE. — Néphrite suraiguë arsénobenzolique. (*Arch. des Mal. des Reins et Org. gén.-urin.*, 1^{er} juin 1925.)
- LEVY et JUSTER. — Crises nitritoïdes et troubles endocriniens. (*Soc. franç. de Derm. et Syph.*, juillet 1922.)
- LUCHETTI. — Sur la crise nitritoïde du 914. (*Giorn. ital. de M. v. d. p.*, 1922. — *Ann. Derm. et Syph.*, déc. 1923.)
- MASSIAS (Ch.). — Crise nitritoïde et érythrodermie après injection d'acétylarsan. (*Soc. Méd. et Chir. de Bordeaux*, séance du 26 avril 1929.)
- MATARASSO (de Salonique). — A propos des crises nitritoïdes provoquées par le néosalvarsan. (*Ann. Mal. vén.*, oct. 1922.)
- MERKLEN. — Choc arsénobenzolique avec avortement consécutif. (*Soc. franç. de Derm. et Syph.*, 10 mai 1925.)
- MILIAN. — Traitement préventif et curatif. (*Presse méd.*, mars 1921.)
— La crise nitritoïde. (*Ann. Mal. vén.*, janv. 1921, p. 1.)
— Crise nitritoïde localisée à la région oculo-palpébrale. (*Rev. franc. de Derm. et Vén.*, déc. 1928.)
- MILIAN et BRODIER. — Revue. (*Paris méd.*, 3 mars 1923.)
- MONTPELLIER. — Sulfarsénol et crises nitritoïdes. (*Ann. Mal. vén.*, février 1921.)
- NAPALI. — Paludisme latent et pseudo-crisés nitritoïdes arsénobenzoliques chez les syphilitiques. (*Studium* (Naples), XII, 9, 20 sep. 1923.)
- POMARET. — Qu'est-ce que la crise nitritoïde ? (*La Méd.*, nov. 1921.)
— *C. r. Soc. de Biol.*, 1921, p. 781.
— *Bull. Soc. franç. de Derm. et Syph.*, 9 juillet 1921.
— *Bull. méd.*, 1921, p. 745.
— *Bull. Acad. Méd.*, 26 juillet 1921.
- POMARET et BENOIT. — Recherches sur l'action abortive des composés arsenicaux. (*Soc. méd. des Hôp.*, 11 mai 1923.)
- RABUT. — A propos de la voie intraveineuse dans le traitement de la syphilis par les arsenicaux. (*Ann. Mal. vén.*, mai 1923.)
- ROSEN, MULLER et MYERS. — Etude sur la crise nitritoïde après les injections intraveineuses des arsénobenzènes. (*Arch. of Derm. et Syph.*, sept. 1924, n° 3.)
- SEVIAN. — Accident grave consécutif à une injection de novarsénobenzol. (*Soc. de Méd. et d'Hyg. d'Alep. — Marseille méd.*, 25 avril 1925, p. 681.)

